

血清脂質低下作用を有するAryloxy化合物1.1-Bis〔4′-(1-carboxy-1-methyl-propoxy) phenyl〕cyclohexaneの生化学的薬理学的研究

著者	鈴木 光太郎
号	113
発行年	1975
URL	http://hdl.handle.net/10097/15686

氏 名 (本 籍) 鈴 木 光 太 郎

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 1 1 3 号

学位授与年月日 昭 和 5 0 年 1 2 月 1 0 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 血清脂質低下作用を有する Aryloxy 化合物 1.1-Bis [4'-(1"-carboxy-1"-methyl-propoxy) phenyl] cyclohexane の生化学的薬理学的研究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教授 小 澤 光 教授 鶴 藤 丞

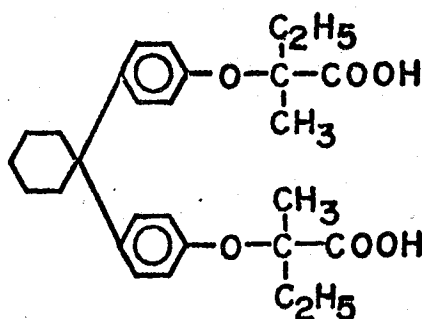
教授 南 原 利 夫

論文内容要旨

我国の成人病による死亡原因の第一位は脳血管障害、第二位は悪性新生物そして第三位は心臓血管障害であり、いわゆる動脈硬化性疾患によるものが大部分を占めている。欧米諸国でもほぼ同様であり動脈硬化性疾患の予防および治療は世界的に重要な問題となっている。動脈硬化症の成因については古くから多くの研究がなされてきたにも拘らずその詳細についてはまだ不明の点が少ない。しかしながら近年の広汎な疫学的検討に依り高血圧、喫煙、高脂質血症などの諸因子が動脈硬化症の発症および進展に影響するものとして挙げられ中でも脂質代謝異常による高脂質血症の重要さが注目されている。さらに脳硬塞や心筋硬塞などの動脈硬化性疾患に見られる突然死(sudden death)の原因とされる血管内血栓形成や、Duguid et al.によって唱えられた血管内血栓の形成が動脈硬化症の発症の原因とする血栓原性説などに示されるように動脈硬化症と血栓形成すなわち血小板粘着能や血小板凝集能および血液凝固能等の亢進との間にも血中脂質の上昇と同様に重要な関係が認められる。従って薬剤投与に依り、血清脂質を低下させ正常化を計ることや、また血小板機能などを抑制し血栓形成の亢進状態を正常化することなどの意義も充分理解され血清脂質低下剤や血小板機能抑制剤が数多く研究されてきた。現在血清脂質低下剤として臨床的に使用されているものに sitosterol, cholestyramine などの cholesterol 吸収抑制剤, thyroxine および estrogen 誘導体などの異化促進剤そして clofibrate に代表される合成抑制剤などがある。このうち Thorp et al. (1962) に依って報告された clofibrate はその報告以来血清脂質低下作用が広く注目され多くの研究の結果、現在では比較的副作用が少ない代表的な血清脂質低下剤として広く用いられている。しかしながら clofibrate には消化管障害、肝臓障害、胆石症および筋痛症などの副作用やケッ歯類では著明な肝臓重量増加作用が認められるなどその使用には制限が認められる。Clofibrate の報告以来 clofibrate よりも少量で血清脂質低下作用を示す clofibrate 関連化合物が多く報告されている。則ち methyl clofenapate, nafenic acid, halofenate および SaH 42-348 などが臨床試験まで進んだものとして報告されているがいずれも clofibrate と同様著明な肝臓重量増加作用が認められるなど現在のところその有効性および安全性が確立され clofibrate に代わるものとして認められるものはない。

本研究は新 aryloxy 化合物 dl-1, 1-bis[4'-(1'-carboxy-1"-methylpropoxy)-phenyl] cyclohexane (以下文中では S-8527 と表わした) の動脈硬化予防剤としての実験的評価に関するものであり、その血清脂質低下作用、血清脂質低下作用の作用機構および血小板粘着能、凝集能、血液凝固能に対する影響について検討し、また clofibrate の作用と比較することにより S-8527 が動脈硬化症の予防および治療のために有用な血清脂質低下剤としての可

能性があることを示したものである。



dl-1, 1-bis [4'-(1''-carboxy-1''-methylpropoxy)-phenyl]

cyclohexane. (S-8527)

$C_{28}H_{38}O_6$, MW, 468, 57

MP, 146-150°

1. dl-1, 1-bis [4'-(1''-carboxy-1''-methylpropoxy). phenyl] cyclohexane

の血清脂質低下作用

S-8527 の血清脂質低下作用について評価するため S-8527 の各種実験動物における血清脂質低下作用ならびに比較的長期間 (90 日間), 有効量から大量まで連続投与した場合の体重増加および肝臓重量に対する影響および血清脂質低下作用などについて検討した。普通飼料を与えたラットに S-8527 を 7 日間経口投与した時に S-8527 の血清 triglyceride および血清 cholesterol 低下作用は $1-3 \text{ mg/Kg}$ 投与から認められ用量-反応曲線から S-8527 の血清脂質低下作用は現在代表的な脂質低下剤と云われる clofibrate に比べ 10 倍以上であることが明らかになった。しかも clofibrate は血清脂質低下作用を示す投与量では著明な肝臓重量増加作用が認められるのに clofibrate とほぼ等しい血清脂質低下作用を示す S-8527 の投与量では肝臓重量増加作用はほとんど認められなかった。また普通飼料で飼育したラットにおいて S-8527 は肝臓 triglycerides 濃度を低下するが肝臓 cholesterol 濃度にはほとんど影響せず, clofibrate の肝臓 triglycerides を増加し肝臓 cholesterol を低下する作用とは異なっていた。ラット以外の普通飼料を与えた実験動物のうちマウスではラットとほぼ同様な結果が得られたがウサギでは clofibrate と同様に血清脂質低下作用は認められなかった。内因性高脂質血症の実験的モデルと考えられる glycerol 投与ラットや triton 投与ラットにおいても S-8527 は clofibrate に比べ血清脂質を著明に低下し肝臓重量増加作用が小さかった。外因性高脂質血症のモデルと考えられる高 cholesterol 飼料を与えたマウスにおいてもほぼ同様な結果を得た。S-8527 の血清脂質低下作用, 肝臓脂質および肝臓重量に対する影響は S-8527 の投与中止により rebound 現象もなく速やかに投与前の値まで回復することも認められた。以上の各種実験結果から S-8527 の血清脂質低下作用は clofibrate に比べより優れており, しかも肝臓重量増加作用が少ないなど量的な面だけでなく質的な面においても clofibrate とは異なる作用を有することが明らかになった。

血清脂質低下剤は動脈硬化症の性質上長期間の服用が要求される。S-8527 の有効量 (10

$m\text{g}/\text{Kg}$) からその 60 倍量の大量 ($600m\text{g}/\text{Kg}$) まで 90 日間の長期間連続経口投与を行い血清脂質低下作用, 体重増加および肝臓重量に対する影響について検討した。S-8527 $600m\text{g}/\text{Kg}$ 投与では若干体重増加が認められたが死亡例は全く認められず, $300m\text{g}/\text{Kg}$ 以下の投与量では体重増加への影響は全く認められなかった。S-8527 の肝臓重量増加作用は clofibrate に比べ小さかった。また clofibrate を長期間投与するとほとんど血清脂質低下作用が認められなくなるのに S-8527 は短期投与時とはほぼ同程度の血清脂質低下作用を示した。これらの結果から S-8527 は血清脂質低下剤として要求される長期間投与にも clofibrate に比べ十分耐え得ることが明らかになった。

2. dl-1, 1-bis [4'-(1''-carboxy-1''-methyl propoxy)-phenyl] cyclohexane の血清脂質低下作用の作用機構の解明

S-8527 の血清脂質低下作用の作用機構を明らかにする目的でラットを用い triglyceride 代謝, cholesterol 代謝および lipoprotein 代謝に対する影響を検討した。S-8527 は絶食後, 無脂肪飼料を再摂食させ内因性の肝臓 triglyceride 生合成を亢進させた条件では著明な肝臓および血清脂質低下作用を示したが再摂食時の飼料中の脂肪濃度を増加した状態では S-8527 の作用は弱くなった。S-8527 は内因性の triglyceride 生合成を抑制し血清 triglyceride が低下することが示唆された。そこで S-8527 の ^{14}C -acetate の肝臓 triglyceride への取り込みに対する影響を検討したところ, S-8527 を投与されたラットでは取り込みの抑制が認められた。Clofibrate は取り込みを増加した。また肝臓スライスに S-8527 を添加した *in vitro* の実験でも S-8527 は血中濃度に近いと考えられる濃度で ^{14}C -acetate の triglyceride への取り込みを抑制した。S-8527 は脂質生合成の調節に重要な役割を果たす acetyl-CoA carboxylase を抑制するが脂質生合成に関係する他の酵素すなわち glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADP-malate dehydrogenase および citrate cleavage enzyme 活性にはほとんど影響しなかった。S-8527 による血清 triglyceride 低下は S-8527 による肝臓での acetyl-CoA carboxylase 活性の抑制を一つの原因とする内因性の triglyceride 生合成抑制によるものと考えられ肝臓から血中への triglyceride 放出抑制が原因と考えられる clofibrate とは異なっていることが示された。

さらに S-8527 の血清 cholesterol 低下作用の作用機構についても検討した。S-8527 は clofibrate と同様に ^{14}C -acetate から肝臓 Cholesterol への取り込みを mevalonate の間で抑制した。また S-8527 は ^{14}C -leucine の血清 lipoprotein への取り込みを抑制したが ^{14}C -cholesterol 体内からの消失には影響しなかった。これらのことから S-8527 は肝臓での lipoprotein の生合成を抑制しもしくは(および)血中への放出を抑制しさらに肝臓での cholesterol 生合成を抑制するため血清 cholesterol を低下するものと考えられ, clofibrate

がまず第一に肝臓 cholesterol 生合成を抑制する点において異なっていた。

3. 1, 1-bis [4'-(1''-carboxy-1''-methylpropoxy phenyl) cyclohexane] の血小板凝集能, 血小板粘着能および血液凝固能に対する影響

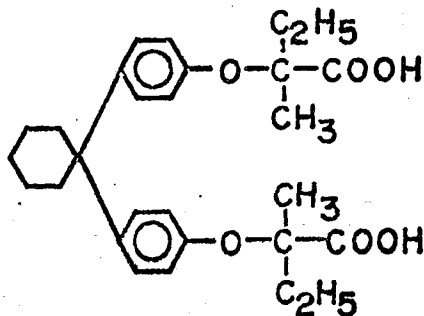
動脈硬化性疾患では血栓形成に関係する血小板粘着能や血小板凝集能および血液凝固能等の亢進が認められており薬剤投与に依り, これらを正常化することは, 脳硬塞や心筋硬塞などによる突然死 (sudden death) の予防および治療に有益であると考えられる。また疫学的検討から sucrose の摂取量の増加は高脂質血症の原因となり血小板粘着能等の亢進に依って動脈硬化症の進展を促進すると云われる。sucrose を唯一の糖質源とする合成飼料をラットに与え血小板粘着能等が亢進した条件では S-8527 (30-300 mg/Kg) の 14 日間の連続投与は血小板粘着能, ADP による血小板凝集能を抑制した。また血液凝固時間の延長を示すトロンボエラストグラフの R 値を増加した。Clofibrate (300 mg/Kg) は collagen にする血小板凝集のみを抑制した。普通飼料を与えたラットではこのような S-8527 の影響は認められなかった。これらの結果から S-8527 は正常状態の血小板機能等には影響しないが, 亢進した血小板機能等を正常化する作用を有するものと考えられた。

総括 新しい構造を有する S-8527 の生物学的活性を明らかにし, 現在広く用いられている clofibrate に比べより有用な血清脂質低下剤としての可能性があることを示した。

審 査 結 果 の 要 旨

血清脂質低下作用を有する clofibrate から誘導された新規 aryloxy 化合物, dl-1, 1-bis [4'-(1''-carboxy-1''-methylpropoxy) phenyl] cyclohexane について動脈硬化防止剤として評価する目的で行われた基礎研究である。

現在広く脂血症治療剤として使われている clofibrate と, 効力並びに予想される副作用について比較検討し, さらにその機構を解明している論文であるが, 内容は大きく 3 部よりなる。



1. 血清脂質低下作用

正常ラットに毎日 $1 \sim 3 \text{ mg/Kg}$ 7 日間経口投与して

血清 triglyceride と cholesterol の低下作用の検討を行ったところ clofibrate の 10 倍の効力を認めた。しかもこの用量では clofibrate にみられるような肝肥大の副作用はなかった。またマウスでも同様の作用を認めたが, ウサギでは認められなかったなど clofibrate と類似していることが判った。

高脂血症の病態モデルと考えられるグリセロールまたは Triton 投与ラットにおいても, 高コレステロール飼料投与マウスにおいても効力が認められた。さらに慢性毒性試験として大量 1 日 600 mg/Kg を長期にわたって投与したラットにおいても, 体重増加は正常と変わりなく, 十分耐えうることが判明した。

2. 作用機構の解明

血清脂質の低下作用のメカニズムを明らかにする目的でラットの肝臓におけるコレステロール生合成の過程を追跡した。まず ^{14}C -acetate の triglyceride への取り込みは阻止されるが, glucose-6-phosphate dehydrogenase, NADP-malate dehydrogenase, citrate cleavage enzyme 活性にはほとんど影響しないことが観察された。この結果血清 triglyceride 低下は肝での acetyl-CoA carboxy lase 活性阻害が主たる要因であることが明らかとなり, triglyceride 放出阻害の Clofibrate とはやや趣を異にすることを証明した。

3. 血小板凝集能・血小板粘着能・血液凝固能に対する影響

動脈硬化症においては二次的に血液凝固が促進される傾向にあるので, 本剤の血清に対する影響をしらべたところ, ラットで亢進した場合には血小板機能を正常化することを認めた。

以上の如く, 新 Aryloxy 化合物について, 基礎研究の面から, 高脂血症に対し有効で, かつ安全性を有する薬物であることを確認した有意義な研究である。